TEMA 9.- BASES MOLECULARES DE LA CELIAQUÍA

1. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA.
2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.
3. ETIOPATOGENIA.
4. DIAGNÓSTICO
5. TRATAMIENTO

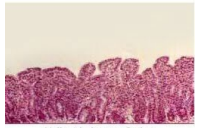
CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

- Enfermedad inflamatoria de origen autoinmune causada por una intolerancia al **GLUTEN** (proteínas de trigo, cebada, centeno y avena).

Vellosidades Normales

- Trastorno **sistémico** y de naturaleza **autoinmune**.

- Provoca **atrofia severa de la mucosa intestinal.** →



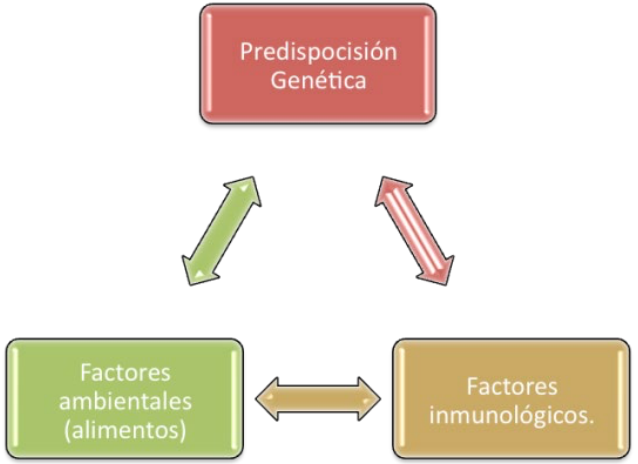
Vellosidades atrofiadas

-También conocida como esprúe celíaco, esprúe no tropical, enteropatía sensible al gluten.

- Prevalencia de **0,5-1%** de la población mundial (> raza caucásica, < raza negra y asiáticos). Aumenta debido a un mayor conocimiento de la enfermedad y disponibilidad de las técnicas de cribado.

- **Predisposición genética**: 10% en familiares en primer grado de celíacos.

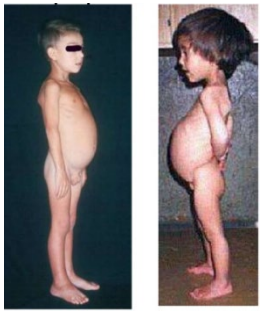
- Se desconoce la causa, pero son importantes los **factores ambientales, inmunológicos y genéticos.**



HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

- En el siglo II, Areteo de Capadocia: eliminación fecal de alimentos no digeridos: primer uso del término *koiliakos* (abdomen): **distensión abdominal.**

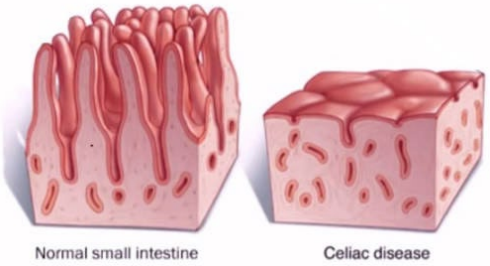
- Samuel Jones Gee (1887): primera descripción de la celiaquía: **enteropatía debida a trastornos de la alimentación** y cuyo tratamiento era mediante dieta.



Distensión abdominal

-Willem Darel Dicke (1953) y colaboradores: la causa era el componente de la harina de trigo: **gluten.**

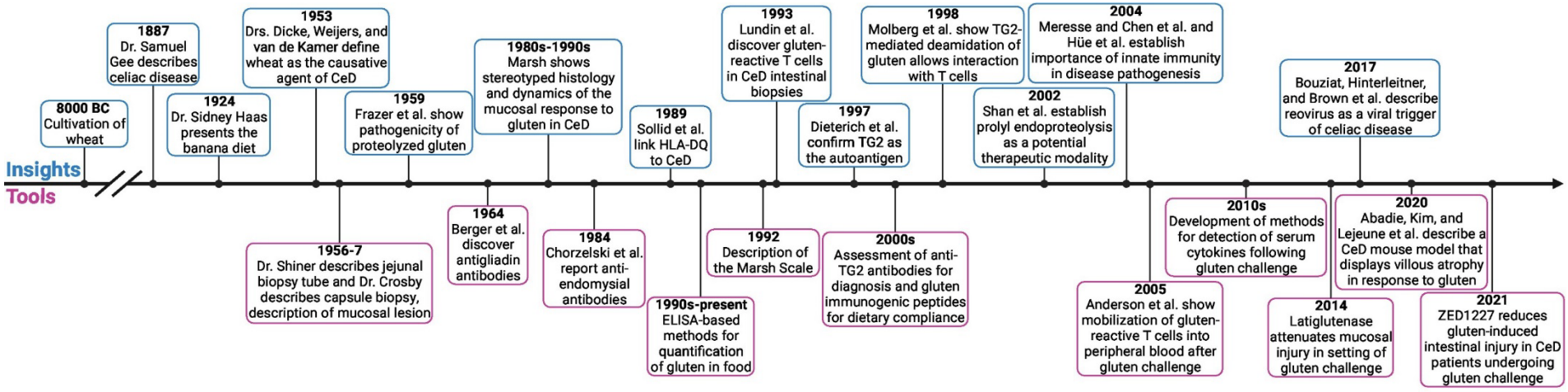
- 1959: existencia de anticuerpos circulantes: implicación de un **mecanismo inmunológico.**



- 1962: relación entre el **linfoma y la celiaquía.**

- 1990, Michael Marsh: describió **la atrofia de las vellosidades intestinales y la infiltración inflamatoria.**

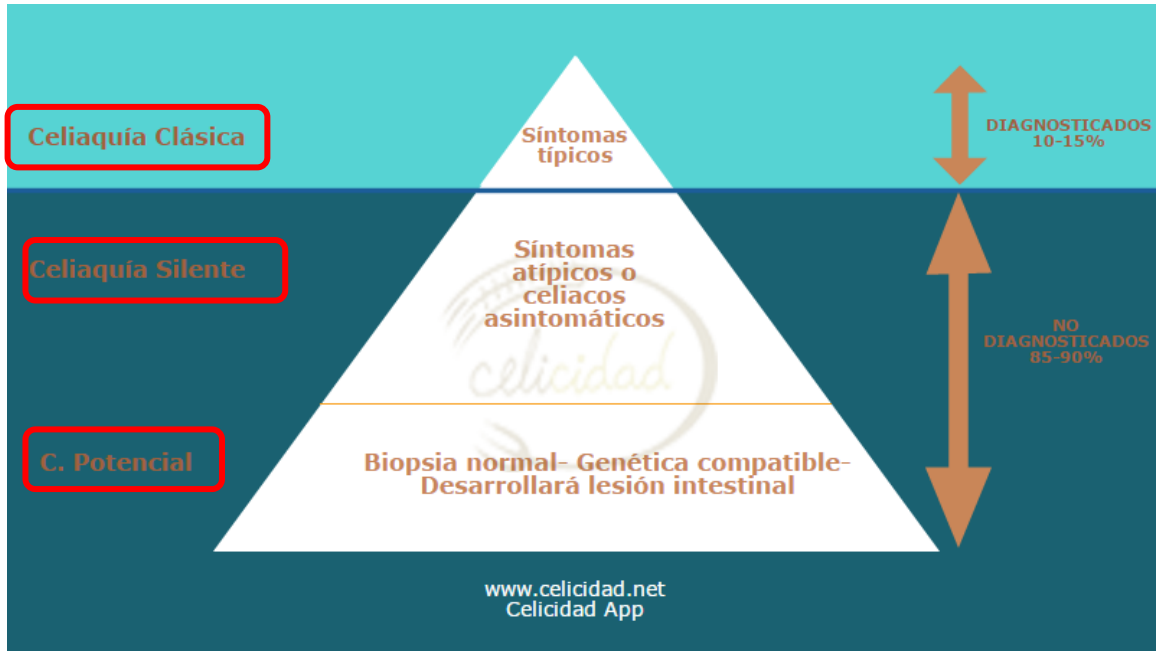
PRINCIPALES AVANCES EN LA PATOGÉNESIS DE LA EC Y EN EL DESARROLLO DE HERRAMIENTAS PARA SU TRATAMIENTO



(Besser and Khosla, 2023)

FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

- La sintomatología dificulta la clasificación de los pacientes. Se compara a un ICEBERG:
  - **CLÁSICA** (parte "visible"): síntomas típicos de malabsorción de nutrientes.
- Parte "sumergida":
  - **SILENTE** (Formas no típicas): Signos que no tienen relación con la malabsorción: anemia, osteopenia, infecundidad y síntomas neurológicos
  - **POTENCIAL:** No presentan síntomas, pese a la susceptibilidad genética (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) y la serología positiva.



CLASIFICACIÓN DEL CONSENSO DE EXPERTOS DE OSLO (2013)

Dada la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la EC, se acepta:

- **SINTOMÁTICA** : con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extra-intestinales.

-**ASINTOMÁTICA**: diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de EC silente.

- **CLÁSICA**: con síntomas de malabsorción -diarrea, esteatorrea, hipoalbuminemia-

- **NO CLÁSICA**: sintomáticos, pero sin síntomas de malabsorción.

- **POTENCIAL**: pacientes con serología positiva, pero con biopsia de intestino delgado normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas según la edad de presentación (Protocolo de Prevención Secundaria de la Enfermedad Celíaca. Servicio Madrileño de Salud)

	Niños	**Adolescentes**	**Adultos**
Síntomas	Diarrea Anorexia Vómitos Dolor abdominal Irritabilidad Apatía Introversión Tristeza	Frecuentemente asintomáticos Dolor abdominal Cefalea Artralgias Menarquia retrasada Irregularidades menstruales Estreñimiento Hábito intestinal irregular	Dispepsia Diarrea crónica Dolor abdominal Síndrome del intestino irritable Dolores óseos y articulares Infertilidad, abortos recurrentes Parestesias, tetania Ansiedad, depresión, epilepsia y ataxia
Signos y alteraciones analíticas	Malnutrición Distensión abdominal Hipotrofia muscular Retraso póndero-estatural Anemia ferropénica	Aftas orales Hipoplasia del esmalte Distensión abdominal Debilidad muscular Talla baja Artritis, osteopenia Queratosis folicular Anemia por déficit de hierro	Malnutrición con o sin pérdida de peso Edemas periféricos Talla baja Neuropatía Periférica Miopatía proximal Anemia ferropénica Hipertransaminemia Hipoesplenismo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **RELACIÓN CON PATOLOGÍAS AUTOINMUNES.**

Psoriasis

Alopecia areata

Atopía

- Se produce una atrofia de vellosidades intestinales que conduce a **MALABSORCIÓN:**

Se presentan diarreas, pérdida de peso, anemia y dolor abdominal recurrente.

- **EVOLUCIÓN DE EC NO BIEN ENTENDIDA**:

  - Después de 2 años sin gluten: 50% pacientes asintomáticos.

  - A largo plazo (45 años): 47% presenta síntomas leves y 21% con biopsia duodenal normal.

Diabetes mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmune
Miocardiopatía idiopática dilatada
Miocarditis autoinmune
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Hepatitis autoinmune
Colangitis autoinmune
Psoriasis
Artritis idiopática juvenil
Cirrosis biliar primaria
Deficiencia de inmunoglobulina A
Enfermedad de Adisson
Nefropatía por inmunoglobulina A
Alopecia areata
Atopia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Vasculitis sistémica y cutánea
Polimiositis
Anomalías neurológicas

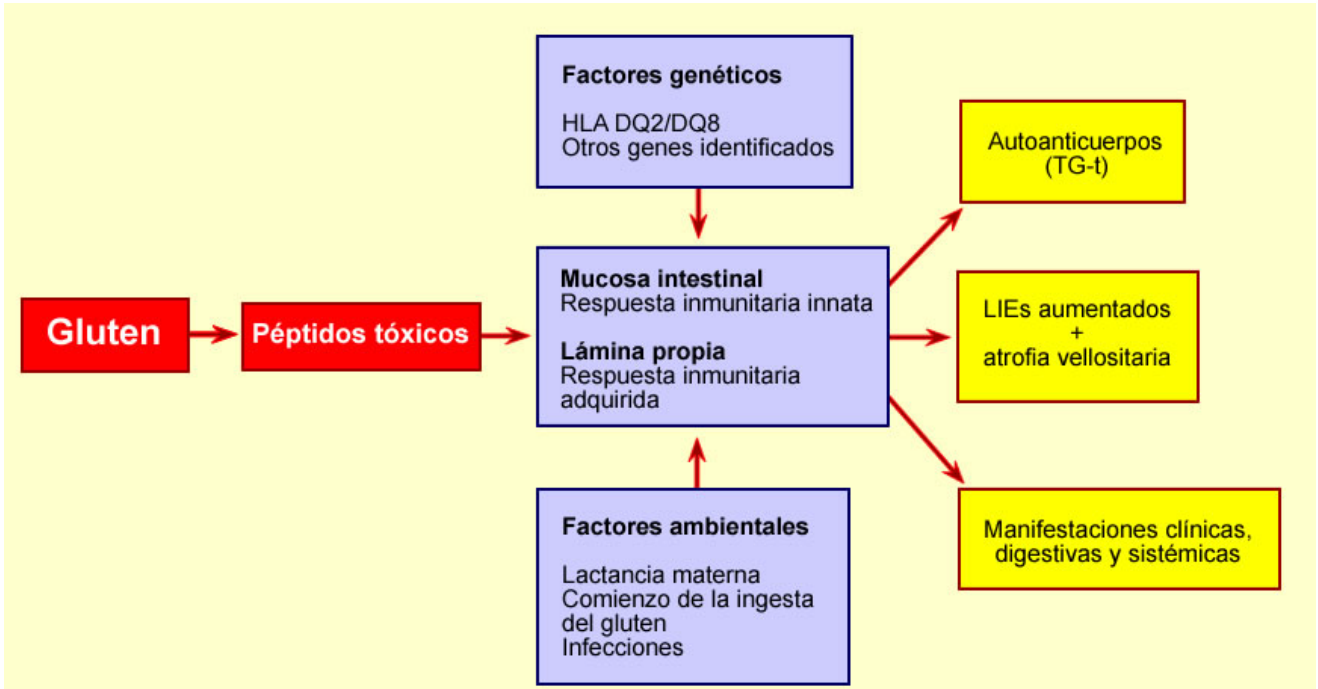
PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

- CARACTERÍSTICA DISTINTIVA de EC:
  - Biopsia anormal del intestino delgado
  - Respuesta positiva del trastorno con la eliminación del gluten.
- Se desconoce la causa. FACTORES INFLUYENTES:

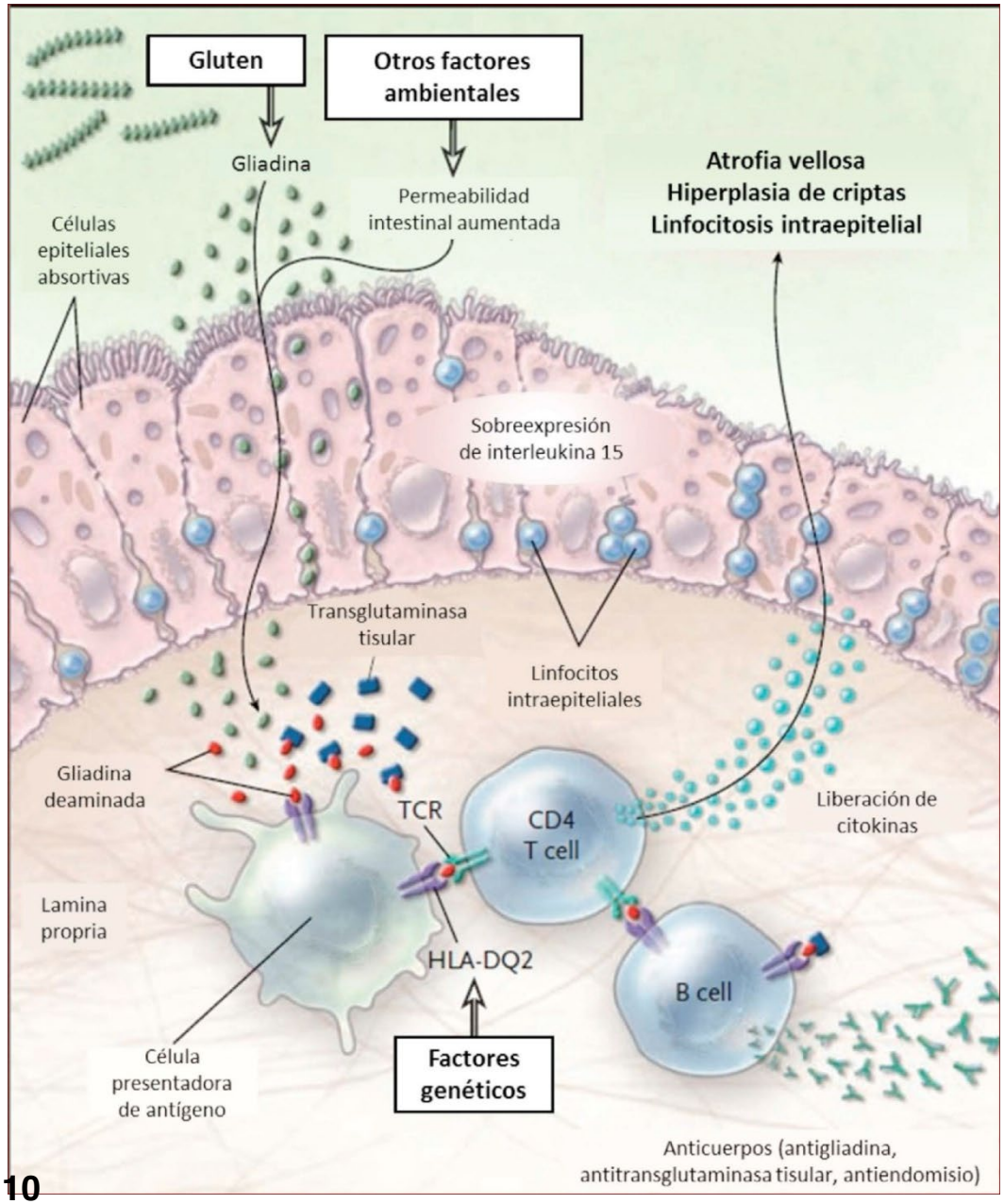
  1.- AMBIENTALES: relación con la **Gliadina**, proteína del Gluten.

  2.- INMUNOLÓGICOS: presencia de autoanticuerpos (ej: **anti-gliadina, anti-endomisio y anti-transglutaminasa tisular**).

  3.- GENÉTICOS: genes codificantes para los antígenos: **HLA-DQ2 y HLA-DQ8,** y otros genes no HLA.



FACTORES INMUNOLÓGICOS



- Gluten → **gliadina** → cambios en epitelio y lámina propia.

- En situación normal la gliadina es pobremente digerida.

PROCESO:

- Sobreexpresión de IL-15 en enterocitos, que activan los linfocitos intraepiteliales (LIE), que se vuelven citotóxicos y dañan a los enterocitos.

- La gliadina es deaminada por TGt y se favorece la unión con HLA-DQ2 o DQ8 de la superficie celular.

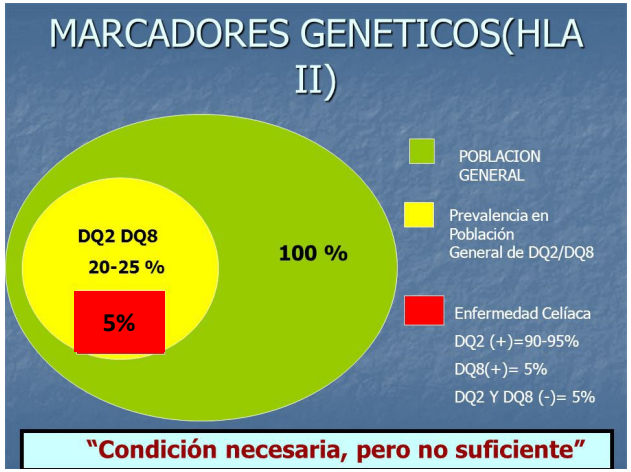
- Interacción con linfocitos T: producción de citoquinas pro-inflamatorias (IFN-γ y TNF-α)

- Expansión de linfocitos B: producción de anticuerpo.

ATROFIA DE VELLOSIDADES
HIPERPLASIA DE CRIPTAS

FACTORES GENÉTICOS

- Elevada en personas de **raza caucásica** y reducida en raza negra y asiática.
- Frecuencia del **10% en familiares** en primer grado de celíacos.
- Genes que codifican antígenos leucocitarios de tipo HLA II:
  - **HLA-DQ2** (85-95% de los casos)
  - **HLA-DQ8** (5-10% de los casos)
  - **DQ2/DQ8** : pocas personas desarrollan la EC (5%)
  - **OTROS GENES**.



-Otros genes:

- Genes implicados en **RESPUESTA INMUNITARIA** (IL-2 y IL-21)
- **COELIAC 2:** clusters de genes de **citoquinas**
- **COELIAC 3:** codifica la molécula **CTLA4** (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*)
- **COELIAC 4**: variante del gen de la **miosina**, involucrada en remodelación del citoesqueleto de enterocitos → aumenta su permeabilidad → paso de la gliadina.

FACTORES AMBIENTALES

- **GLUTEN**: efecto favorable en la restricción de gluten.
- **INTRODUCCIÓN TARDÍA DEL GLUTEN** junto con **LACTANCA MATERNA** ➡ efecto beneficioso
- **PERMEABILIDAD INTESTINAL:**
  - -Las **gliadinas, secalinas y hordeínas** son ricas en PROLAMINAS ➡ se dificulta la digestión por falta de enzimas adecuados (prolilendopeptidasas).
  - En EC **aumenta la permeabilidad** de células epiteliales ➡ estas proteínas pasan a lamina propia y desencadenan la respuesta inmune.
- **INFECCIONES:** ↑ permeabilidad y estimulan factores pro-inflamatorios. (rotavirus, adenovirus).

DIAGNÓSTICO

- Basado en:
  - **historia clínica**
  - **serología**
  - **endoscopía con biopsia de duodeno.**
- El estudio de **HLA** solo en casos de dificultad diagnóstica.
- Diagnóstico diferencial de:
  - **Sensibilidad al gluten:** Desarrollan síntomas que luego desaparecen al eliminar el gluten. No cumplen criterios de EC.
  - **Alergia al trigo:** Hipersensibilidd mediada por IgE.

⇓

Ambas presentan síntomas digestivos y extraintestinales similares, sin marcadores serológicos, ni la genética

DIAGNOSTICO: TEST SEROLÓGICO

-Pruebas a realizar:

- **Anti-gliadina** (bajo rendimieto). IgA. Baja sensibilidad y especificidad.
- **Anti-endomisio** (EMA): especificidad del 99%. IgA.
- **Anti-transglutaminasa tisular** (anti-TG2). IgA.
  - Sensibilidad y especificidad del 95%.
  - Refleja atrofia de vellosidades.
  - Es el test de primera elección.
- **Anti-PGD** (anti-péptido gliadina desaminada). Solo en pacientes con déficits de IgA.

- **Estudiar familiares** de pacientes con EC mediante serologia: a veces mejorías en dieta sin gluten.

DIAGNÓSTICO: ENDOSCOPIA

-**Características** de la celiaquía:

- pérdida de pliegues mucosos
- patrón en mosaico
- pliegues festoneados
- nodularidad
- fisuras
- prominencia de la vasculatura submucosa.

-**Sensibilidad** cercana al 60%

- **Especificidad** del 95-100%

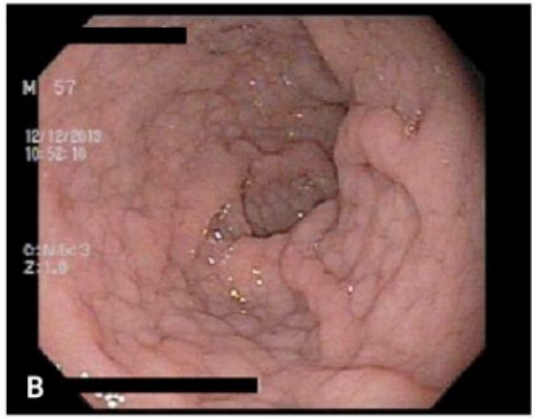
- **Naturaleza en parche** de las lesiones → tomar múltiples biopsias en distintas porciones del duodeno.

- **Cápsula endoscópica (2001):**

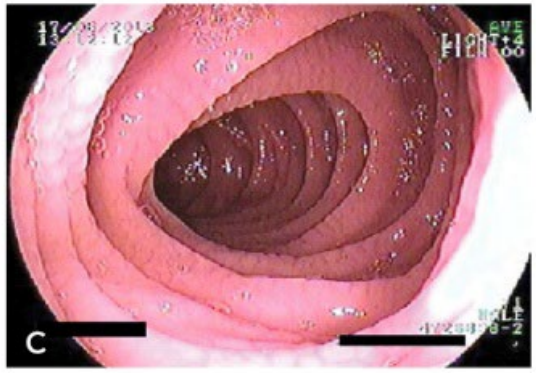
  - Mayor sensibilidad
  - Microcámara de video que se traga como un comprimido → No se pueden tomar biopsias.
  - Útil en casos de EC que no responde a tratamiento: erosiones, úlceras, neoplasias.

NODULARIDAD Y VASCULATURA SUBMUCOSA

NODULARIDAD CON PATRÓN EMPEDRADO



ASPECTO FESTONEADO



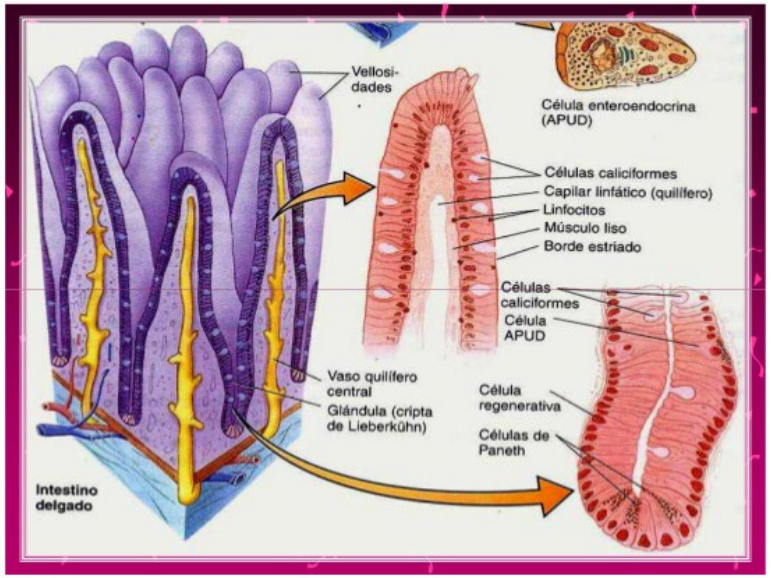
DIAGNÓSTICO: HISTOLOGÍA

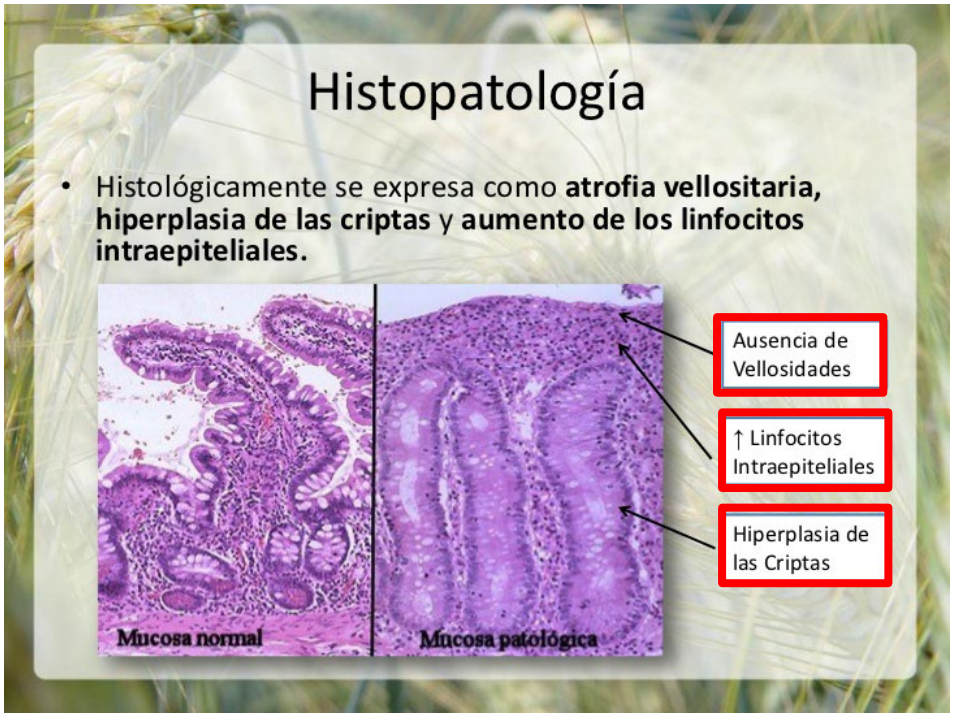
-**Características** histológicas típicas:

- hiperplasia de criptas
- atrofia de vellosidades
- incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (>25% enterocitos)

- **LIE no exclusivo de EC** (5% población). Confirmar con otras pruebas.

- Aumento en LIE **puede deberse a otras causas**: infecciones, fármacos, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, etc



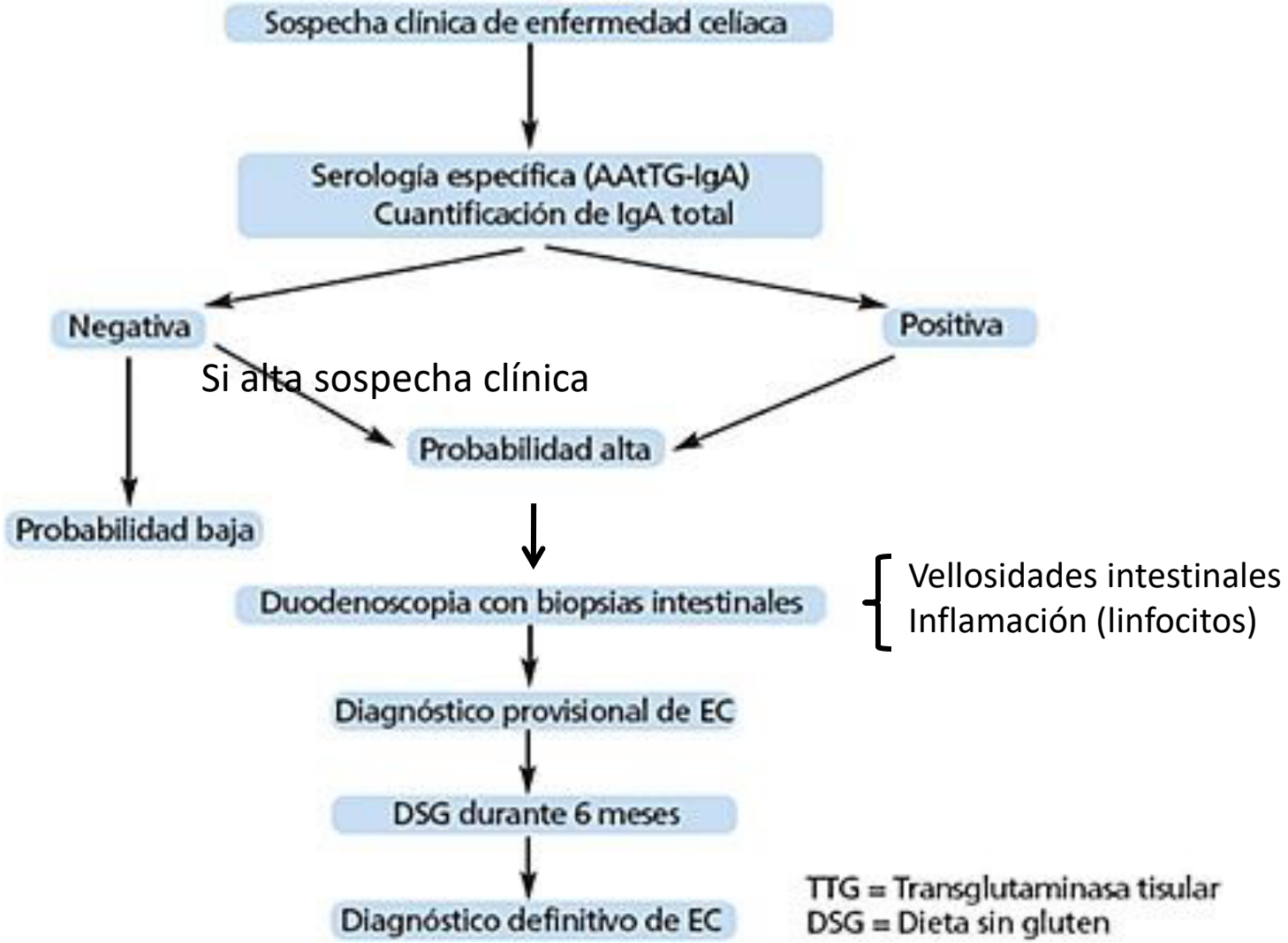


DIAGNÓSTICO: HISTOLOGÍA

OTRAS CAUSAS DE ATROFIA VELLOSITARIA

Giardiasis
Sprue colágeno
Inmunodeficiencia común variable
Enteropatía autoinmune
Enteritis por radiación
Enfermedad de Whipple
Tuberculosis intestinal
Sprue tropical
Gastroenteritis eosinofílica
Enteropatía por VIH
Linfoma intestinal
Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad de Crohn
Intolerancia a alimentos aparte del gluten
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Enteropatía asociada a drogas
Enfermedad injerto versus huésped
Desnutrición

DIAGNÓSTICO

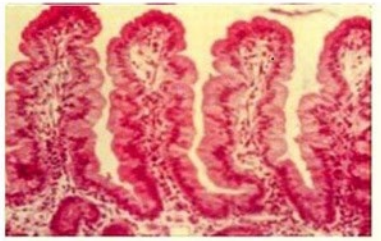


TRATAMIENTO

- **DIETA SIN GLUTEN** (evitar trigo, cebada y centeno). < 20 ppm está libre de gluten
  - **Evitar avena** por reacción cruzada. Reintroducirla después de 1 año si desaparecen los síntomas (asegurarse de que es pura)
  - **Cuidado con fármacos**: Fundación de intolerancia al gluten (www.fundacionconvivir.cl).
  - **Revisión sistemática**: < 10 mg/dia es seguro, poco probable que cause alteraciones histológicas.

TRATAMIENTO: DIETA SIN GLUTEN

- **Resuelve los síntomas y mejora el daño histológico** (> 6 meses):
  - Mejora el patrón endoscópico (79%)
  - Normalización (31%)
  - Se mantuvo sin cambios (21%)
- **Recuperación histológica**:
  - Progresa distal → proximal.
  - Lenta en adultos
    - 2 años (34%)
    - 5 años (66%)
    - 9 años (90%)
- **Beneficios:**
  - ↑ peso corporal
  - Mejora densidad ósea
  - ↓ Riesgo de infertilidad, abortos espontáneos, partos prematuros, neoplasias y mortalidad
- **Recomendación de nutricionista** que evalúe:
  - guiar la dieta de pacientes
  - evitar contaminación cruzada
  - problemas asociados a terapia (aumento de peso)
- **Dificultad en seguir la DSG:**
  - Evitar alimentos con trazas de gluten
  - mayor coste
  - poco apetecible



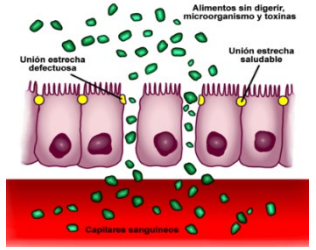
Vellosidades intestinales normales

Vellosidades en la enfermedad celíaca

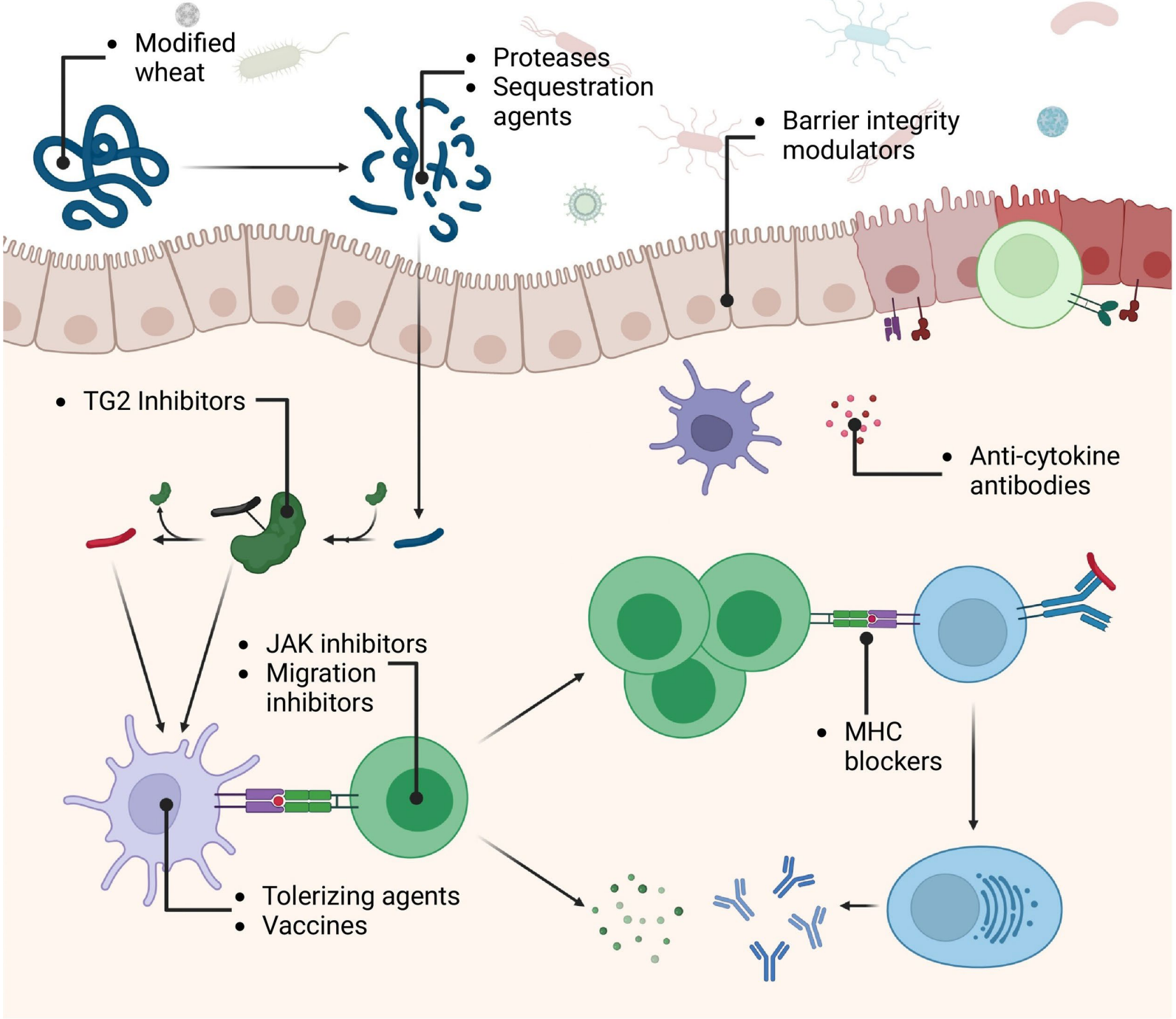
TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

- **TERAPIAS FARMACOLÓGICAS ⟹ DEGRADACIÓN INTRALUMINAL DEL GLUTEN:**
  - disminuir la formación de péptidos inmunogénicos mediante la degradación de ARN que codifica la gliadina. Sin diferencias significativas.
  - disminuir la permeabilidad epitelial al gluten
  - uso de agentes quelantes de gluten que eviten el paso hacia la lámina propia (BL-7010).
  - inhibición de la transglutaminasa tisular. Se bloquea la repuesta inmune.
  - inhibición de la función presentadora de antígeno de HLA-DQ2 o DQ8

- **FÁRMACOS EN ESTUDIOS EN FASE CLÍNICA:**
  - ALV003 y AN-PEP, proteasas que **lisan el gluten** en el lumen gástrico en péptidos más pequeños y menos tóxicos.
  - LARAZOTIDE, que es un **bloqueador de receptor de zonulina:** proteína que desencadena la apertura de las uniones estrechas del epitelio intestinal y aumenta la permeabilidad a péptidos derivados del gluten.



  - NEXVAX2, que es una **vacuna** de uso subcutáneo que desensibiliza a pacientes portadores de HLA-DQ2.


Modified wheat
Proteases
Sequestration agents
Barrier integrity modulators
TG2 Inhibitors
Anti-cytokine antibodies
JAK inhibitors
Migration inhibitors
MHC blockers
Tolerizing agents
Vaccines